

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D311/20

A61K 31/37

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97116602.1

[43]公开日 1999年2月10日

[11]公开号 CN 1207392A

[22]申请日 97.7.31 [21]申请号 97116602.1

[71]申请人 中国医学科学院药物研究所

地址 100050 北京市先农坛街一号

[72]发明人 徐世平 韩锐 李兰敏 曹西华

徐嵩 夏丽娟 刘红岩 尤胜权

[74]专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 刘国平

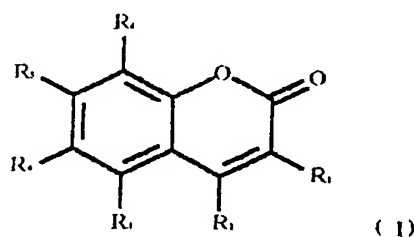
权利要求书 4 页 说明书 24 页 附图页数 3 页

[54]发明名称 维甲酰香豆素类化合物及其制备方法和含该化合物的药物组合物

[57]摘要

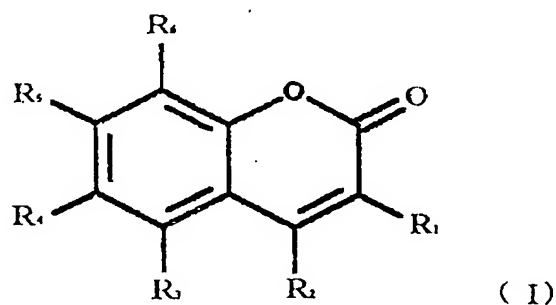
本发明披露了一种由下式 I 表示的维甲酰香豆素类化合物及其药物学上可接受的盐:

式中, R_1 为 H、烷基、芳烷基及卤代烷基等; R^2 为 H、烷基、卤代烷基、烷氧基、酯基、卤素、OH、苯基或取代苯基等; R^3 为 H、OH、 CH_2OH 、卤素、 $\text{C}_1 - \text{C}_{18}$ 的烷基、卤代烷基、酯基、烷氧基、 OR 、 CH_2OR 等; R^4 为 H、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、酯基、OH 等; R^5 为 H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤素、酯基等; R^6 为 H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤素、酯基、OH 等。本发明还涉及所述的化合物的制备方法以及含有该化合物的药物组合物。



权利要求书

1、一种由下式I表示的维甲酰香豆素类化合物及其药物学上可接受的盐:



(I)

式中, R_1 为H、 $C_1 - C_{18}$ 的烷基、芳烷基及卤代烷基、 $CXYT^7$, 其中X为H、N、NH、C、CH、O, Y为H、N、NH、C、CH、O, XY为O, R^7 为H、卤素、OH、 $C_1 - C_{18}$ 烷基、卤代烷基、烷氧基、酯基、未取代、单取代、或多取代的苯基, 其中苯环上的取代基可为 $C_1 - C_4$ 烷基、卤代烷基、烷氧基、OH、卤素、 CO_2H 、酯基、 NO_2 、 CF_3 、 SO_3H 、 NR^8R^9 , 其中 R^8 和 R^9 相同和不相同, 分别独立的为H、烷基、环烷基和两者形成杂环等;

R^2 为H、 $C_1 - C_{18}$ 的烷基、卤代烷基、烷氧基、酯基、卤素、OH、苯基或取代苯基、 $CXYR^7$ 、OR 其中X、Y和 R^7 如上所定义, R = 维甲酰基;

R^3 为H、OH、 CHC_2OH 、卤素、 $C_1 - C_{18}$ 的烷基、卤代烷基、

酯基、烷氧基、OR、CH₂OR或CXYR⁷，其中R、X、Y和R⁷如上所定义；

R⁴为H、卤素、C₁-C₁₈的烷基、卤代烷基、烷氧基、酯基、OH、CXYR⁷，其中X、Y和R⁷如上所定义；

R⁵为H、C₁-C₁₈烷基、卤代烷基、烷氧基、卤素、酯基、OR、或CXYR⁷，其中R⁷、X、Y和R如上所定义；

R⁶为H、C₁-C₁₈烷基、卤代烷基、烷氧基、卤素、酯基、OH、OR、CXYR⁷，其中R、X、Y和R⁷如上所定义；

2、如权利要求1所述的化合物，其特征在于R¹为H或COR⁷，其中R⁷为CH₃、OC₂H₅、OH、NHR¹⁰，其中R¹⁰=H或取代苯基。

3、如权利要求1所述的化合物，其特征在于R²为H、OR、Cl、CH₃、ph、CH=NR¹⁰、CH=CHR¹⁰，其中R¹⁰如上所定义。

4、如权利要求1所述的化合物，其特征在于R³为H、CH₃、CO₂H、CO₂Et、CO₂C₁₂H₂₅或CH²OR，CXYR⁷，其中X、Y、R⁷和R为维甲酰基。

5、如权利要求1所述的化合物，其特征在于R⁴为H、CH₃、CH₃、COCH₃、C₄H₉、phCO、CO₂H、Cl、Br、CH=NR¹⁰、CH=CHR¹⁰，其中R¹⁰如上所定义。

6、如权利要求1所述的化合物，其特征在于 R^5 为H、 CH_3 、OR、 CHO 、 $CH=NR^{10}$ 、 $CH=CHR^{10}$ ，其中R和 R^{10} 如上所定义。

7、如权利要求1所述的化合物，其特征在于 R^6 为H、OR、 $COCH_3$ 、 CO_2H 、Br、 CHO 、 $CH=NR^{10}$ 、 $CH=CHR^{10}$ 、 $CXYR^7$ ，其中X、Y、 R^7 、R和 R^{10} 如上所定义。

8、如权利要求1所述的化合物，其特征在于 $R^1 = COCH_3$ ， $R^2 = R^4 = R^6 = H$ ， $R^3 = R^5 = OR$ ，R = 维甲酰基。

9、如权利要求1所述的化合物，其特征在于 $R^1 = COCH_3$ ， $R^2 = R^4 = R^6 = H$ ， $R^3 = CO_2H$ ， $R^5 = OR$ ，R = 维甲酰基。

10、如权利要求1所述的化合物，其特征在于 $R^1 = COCH_3$ ， $R^2 = R^3 = R^4 = H$ ， $R^5 = R^6 = OR$ ，R = 维甲酰基。

11、如权利要求1所述的化合物，其特征在于 $R^1 = COCH_3$ ， $R^2 = R^5 = R^6 = H$ ， $R^3 = OR$ ， $R^4 = CO_2H$ ，R = 维甲酰基。

12、如权利要求1所述的化合物，其特征在于 $R^1 = COCH_3$ ， $R^2 = R^3 = R^4 = H$ ， $R^6 = CO_2H$ ， $R^5 = OR$ ，R = 维甲酰基。

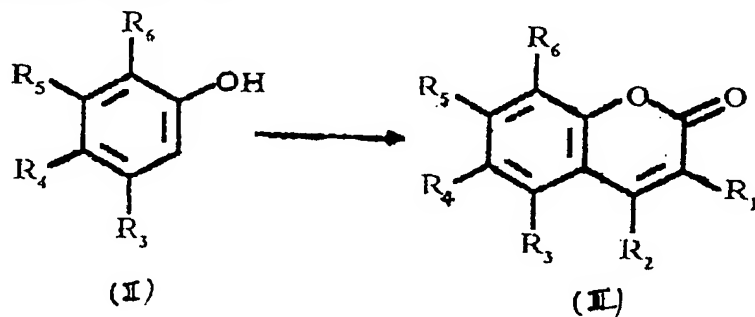
13、如权利要求1所述的化合物，其特征在于 $R^1 = COCH_3$ ， $R^2 = R^4 = R^6 = H$ ， $R^3 = CO_2H$ ， $R^5 = OR$ ，R = 维甲酰基。

14、如权利要求1所述的化合物，其特征在于 $R^1 = COCH_3$ ，

$R^2 = R^3 = R^6 = H$ 、 $R^4 = Cl$ 、 $R^5 = OR$ ， $R =$ 维甲酰基。

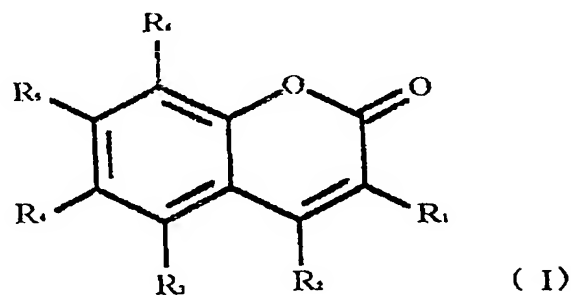
15、制备如权利要求1 所说化合物的方法，其特征在于：

(1) 由下述式 (II) 表示的酚类化合物与相应化合物反应得取代并含有羟基的香豆素类化合物 (III)



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如上所定义，但其中至少有一个为 OH 或两个取代基同时为 OH ；

(2) 将所得到的化合物 (III) 与维甲酸反应得到本发明的化合物 (I)：



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如上所定义， R 为维甲酰基。

16、含有治疗有效剂量的如权利要求1 所述的维甲类化合物及其药物学上可接受的盐的药物组合物。